

Die Verlängerung der
Epontol-Narkose mit Valium

Angela Schmatz

1970

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
(Vorstand: Priv.-Doz. Dr.A. DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof.Dr.F.Holle)

DIE VERLÄNGERUNG DER EPONTOL-
NARKOSE MIT VALIUM

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Angela Schmatz
aus Memmingen

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz.Dr.A. DOENICKE
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.F. HOLLE
Dekan:	Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1970



A EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

B VERSUCHSANORDNUNG und METHODIK

I. Versuchsanordnung

1. Narkoseverlauf mit Magensonde
2. Narkoseverlauf ohne Magensonde

II. Methodik

1. Untersuchungen des Blutes

- a) Propanididbestimmung
- b) Serumcholinesterasebestimmung
- c) Histamin

2. Untersuchungen des Magensaftes

- a) pH - Wert
- b) Gesamtazidität

C ERGEBNISSE

1. Die Propanididbestimmung im Serum
2. Die Hemmung der Serumcholinesterase
3. Untersuchungen des Magensaftes

D DISCUSSION

E ZUSAMMENFASSUNG

F LITERATUR

A EINLEITUNG

Epontol ist seit dem Jahre 1965 als Anästhetikum im Gebrauch. Besondere Bedeutung hat es als Kurznarkotikum an Stelle von Barbituraten und ebenso als Basisnarkotikum für weiterführende Narkosen. Seine besonderen Eigenschaften sind rasches Einschlafen, rasches Wiedererwachen, kein Nachschlaf, keine Übelkeit und keine retrograde Amnesie, also alsbaldige Rückkehr in den praenarkotischen Zustand. Ein besonderer Vorzug ist die hohe Reversibilität und die Möglichkeit, Narkosen mit Epontol auch in kurzem Zeitabstand wiederholt ohne Auftreten von Gewöhnungseigenschaften durchzuführen.

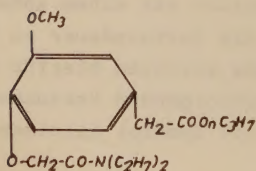
Die Verwendung des Epontols als Kurznarkotikum bringt jedoch eine kleine Einschränkung mit sich. Es wird so rasch abgebaut, daß ein kurzdauernder Eingriff häufig in der zur Verfügung stehenden Narkosezeit nicht ausgeführt werden kann. Wenn auch unter Berücksichtigung des Verhältnisses Epontolmenge zu Gesamtkörpergewicht eine Nachinjektion von Epontol möglich ist, so liegt doch der Gedanke nahe, ob nicht eine Kombination mit einem anderen Wirkstoff die Möglichkeit zuläßt, die Narkosedauer zu verlängern. Die Eigenschaft des Valiums erschien hierfür als geeignet und darum wurde in den nachfolgenden Versuchen das Verhalten von Valium zusammen mit Epontol klinisch-experimentell überprüft.

Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften wurden die Versuche vorgenommen.

Pharmakologisch läßt sich über Aufbau, Narkoseverlauf, Wirkung, Abbau und Anwendung folgendes sagen: Propanidid ist ein schlecht wasserlösliches Öl. Es kommt mit dem

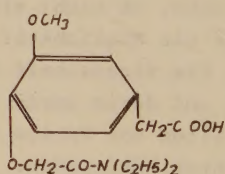
Lösungsvermittler Cremophor EL als Epontol in den Handel. 100 ml der handelsüblichen Lösung enthalten 16g des polyoxyäthylierten Ricinusöles Cremophor EL, 5g Propanidid und 0,7g NaCl. Die übliche Dosierung sind 7 mg/kg Körpergewicht in einer 5% bzw. 2,5% Lösung (13). Nach einer durchschnittlichen Injektionsgeschwindigkeit von 20 sec. kommt es zu einer ca. 30 sec. dauernden Hyperventilation mit anschließender Atemdepression bis zu 1 Minute (19). Parallel zur Hyperventilation sinkt der Blutdruck mäßig ab, die Pulsfrequenz nimmt zu (22). Nach 2 Minuten sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Im Gegensatz zu den Barbituraten bleiben mono- und polysynaptische Reflexe unbeeinflusst oder werden verstärkt (22). Die analgetische Komponente überdauert nicht die narkotische Wirkung.

Die kurze postnarkotische Phase läßt sich durch die schnell eintretende hydrolytische Spaltung von Propanidid in die narkotisch unwirksamen Metaboliten (Fig.1) durch unspezifische Esterasen des Serums erklären (11).



PROPANIDID

3-Methoxy-4 (N,N-diäthylkarbamoylmethoxy)-phenyl-essigsäure-n-propylester



MDP

3-Methoxy-4 (N,N-diäthylkarbamoylmethoxy)-phenyl-essigsäure

FIG.1

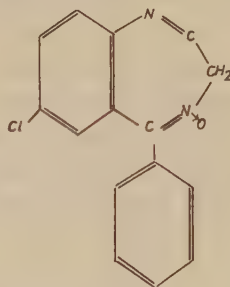
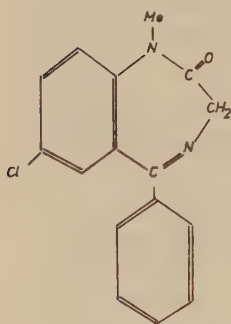
Der Abbau erfolgt vorzugsweise in der Leber. Bereits 15-20 Minuten nach Injektion ist der Wirkstoff Propofol im Serum nicht mehr nachweisbar (Doenicke). Die Ausscheidung erfolgt vorzugsweise durch die Niere (15, 30).

Auf Grund biochemischer Untersuchungen, durch Ergebnisse der Untersuchungen mit dem EEG, EKG und psychodiagnostischer Tests (Doenicke) wird Propofol vor allem bei ambulanten Eingriffen angewandt. Die Möglichkeit besteht, wenn sich ein Eingriff länger als erwartet hinzieht, Propofol 2-3 mal nachzuinjizieren unter Wahrung des Gesamtmischungsverhältnisses (cave Körpergewicht) oder aber auf ein anderes Narkotikum auszuweichen.

In den letzten Jahren wurden Untersuchungen angestellt, um das Valium als zusätzliches oder als ausschließliches Medikament in der Prämedikation zu verwenden. Bouquément beobachtete, daß durch die Verwendung von Valium in der Prämedikation Barbiturat und Analgetikum um 30% eingespart werden konnten. Auch die Muskelrelaxantien konnten in der Gesamtmenge reduziert werden. Lutz berichtete über die beruhigende Wirkung des Valiums bei leicht erregbaren Patienten vor der Operation. Bross und Aronski beobachteten bei ihren Untersuchungen bei 70% der Probanden eine Verringerung der Blutdruckwerte um durchschnittlich 10 mm Hg und wenn auch eine geringe, doch deutlich zu beobachtende Reduzierung der Pulsfrequenz.

Valium wurde bei diesen Untersuchungen i.m. oder per oral in Gaben von 10 - 20 mg verabreicht.

Die bis jetzt erfolgten Untersuchungen über die pharmakologischen Eigenschaften von Valium ergaben folgende Aufschlüsse: Während Randall et al Diazepam als echten Tranquillizer der Benzodiazepinreihe bezeichnen, stuft Blondeau Valium zwischen Neuroleptika und Tranquillizer ein. Die wohl am meisten erforschte pharmakologische Wirkung ist die Muskelerweichung und eine Erniedrigung des Skelettmuskeltonus (Parkes). Diese Wirkung, die auch andere Pharmaka dieser Gruppe teilen (Fig.2) wurde an der verminderten lokomotorischen Aktivität von Ratten und Mäusen erforscht.



Valium (Diazepam)

Librium (Chlordiazepoxid)

Fig.2

Man fand die Ursache im Zentralnervensystem - jedoch nicht wie bei den Barbituraten primär im Neocortex (23) - sondern im sogenannten Limbischen System (Hippocampus, Induseum griseum, Nucleus amygdalae) (23). Von diesem laufen zahlreiche Verbindungen zu Hypothalamus und formatio reticularis. Dieses System wird von Valium in Dosen gedämpft, die andere Hirnbezirke wie

z.B die Substantia reticularis noch nicht beeinflussen. Man vermutet außerdem eine Hemmung interneuraler Überträger im ZNS, so daß polysynaptische Reflexe abgeschwächt werden, eine Erklärung für die muskelrelaxierende Wirkung. (Fig.3 aus Parkes).

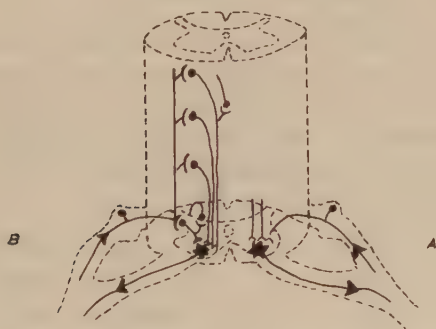


Fig.3 A diagrammatic representation of spinal reflex arcs.
A, Monosynaptic; B, Polysynaptic.

Gerade diese Wirkung wird bei der Verwendung von Valium ausgenutzt. In der Literatur finden sich Angaben über Verwendung von Valium als Muskelrelaxans in Kombination mit den sonst gebräuchlichen Narkosemitteln. Zahlenangaben, welche Menge Valium die entsprechend notwendige Menge von Lysthenon und vergleichbaren Medikamenten ersetzt werden kann, wurden nicht vorgefunden.

Die klinische Beobachtung, daß Valium in der Lage ist, Muskelspasmen bei Arthritiden verschiedener Genese sowie bei Lumbal- und Zervikalsyndrom zu bessern, erlaubt

den Hinweis, Valium als Relaxans auch in der Narkose einzusetzen. Für die Verwendung des Valiums in der Praemedikation spricht die beruhigende Wirkung bei Erregungen und Depressionen. Auch beim Alkoholiker ist die Verwendung des Valiums ungeachtet seiner blutdrucksenkenden Eigenschaft indiziert, da der Alkoholiker beruhigt und dadurch leichter in den narkotischen Zustand zu bringen ist.

Die Dosierung richtet sich nach ambulanter oder stationärer Behandlung. Es gibt Tabletten, Sirup oder Zäpfchen zu 2 bzw. 5 mg, Ampullen zu 10 mg. Die Lösung einer Ampulle enthält Diazepam mit dem MG von 284,8 in einem Lösungsvermittler aus Benzylalkohol, Propylenglykol, Natriumbenzoat und -benzoesäure und aqu.dest.

Blutbefunde, Leber- und Nierenfunktionsproben erbrachten keine Schädigung der Organe (23). Valium wird rasch aus dem Darm resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere mit einer Halbwertsgeschwindigkeit von ca. 10 Std. für Valium und von ca. 3 Tagen für seine Abbauprodukte. (2, 3, 31, 32).

Nach Mitteilungen von Doenicke wurde an der Poliklinik München Valium zur Verlängerung des Kurznarkotikums Epontol angewandt. Durch klinisch-experimentelle Untersuchungen soll hier das Verhalten von Valium in Verbindung mit Epontol überprüft werden.

B VERSUCHSANORDNUNG und METHODIK

Es wurden zwei Versuchsreihen angesetzt:

- I. Narkoseverlauf mit Magensonde
- II. Narkoseverlauf ohne Magensonde

Dafür standen 10 freiwillige, gesunde, männliche Versuchspersonen zur Verfügung. Eine Übersicht über die insgesamt durchgeführten Versuche gibt Tab.1 wieder.

Tab.1 Zusammenstellung der bei den Versuchspersonen verwandten Medikamente

Vpn.			VALIUM (A)		EPONTOL (B)		EPONTOL+VALIUM(C)	
Nr.	Alter	Gewicht	0.7mg/kg		7mg/kg		7mg + 0.7mg/kg	
			m. M.	o. M.	m. M.	o. M.	m. M.	o. M.
1.S.E.	24j	77 kg	+		+	+	+	+
2.T.P.	24j.	70 kg	+		+		+	
3.E.V.	26j	62 kg	+		+		+	+
4.S.T.	18j.	67kg	+		+	+	+	+
5.K.T.	27j	63kg	+		+		+	
6.W.K.	24j.	75 kg	+		+		+	+
7.L.L.	31j.	77 kg	+		+		+	
8.S.W.	28j.	64 kg	+		+		+	+
9.M.L.	26j.	75 kg	+		+		+	
10.G.M.	25j.	85 kg	+		+		+	

+ = durchgeführter Versuch

m. M. = mit Magensonde

o. M. = ohne Magensonde

Die 1. Versuchsreihe mit Magensonde wurde folgendermaßen durchgeführt :

Die Versuchspersonen mußten sich jeweils mit einem Mindestabstand von 14 Tagen zu 3 Versuchen einfinden. Sie erhielten einmal Valium (A) 0,7 mg/kg Körpergewicht, einmal Epontol (B) 7 mg/kg Körpergewicht und einmal Epontol + Valium (C) 7 mg/kg Körpergewicht. Um eine eventuelle Voreingenommenheit der Versuchspersonen gegenüber den Medikamenten auszuschließen, und um eine möglichst objektive Beurteilung über die Narkose zu erhalten, wurden sogenannte Blindversuche durchgeführt. Die Reihenfolge ist aus Tab. 2 ersichtlich.

Tab. 2 Reihenfolge der Blindversuche mit Magensonde

Vpn.	I.	II.	III.
1.	A	B	C
2.	B	C	A
3.	C	A	B
4.	A	C	B
5.	C	B	A
6.	B	A	C
7.	A	B	C
8.	B	C	A
9.	C	A	B
10.	A	C	B

A = Valium 0.7 mg/kg i.v. (ohne Absorption)

B = Epontol 7 mg/kg i.v. (20 sec)

C = Epontol 7 mg/kg + Valium 0.7 mg/kg i.v. (20 sec)

Die Narkosetechnik war immer dieselbe: Zunächst wurde eine EEG Apparatur angelegt, ein Analysator war vorhanden. Anschließend wurde der Versuchsperson zur Untersuchung des Magensaftes eine Magensonde gelegt. Zur Blutabnahme wurde in die Cubitalvene des einen Armes eine Braunüle gelegt. Um Konzentrationsschwankungen der Blutmeßwerte auszuschließen, wurde die 1,3 mm starke Gordh Kanüle für die Injektion des Narkosemittels in eine Vene am Handrücken oder Unterarm des anderen Armes gelegt.

Es wurden die Ausgangswerte für EEG, Blutdruck und Puls gemessen. Zur Leerwertbestimmung für Bluthistamin, Serumcholinesteraseaktivität und Propanidid wurde Blut (jeweils ca. 5 ml) abgenommen, für die Säureleerwertbestimmung Magensaft mit einer Spritze entnommen. Nach Gabe von 0,5 mg Atropin wurde in einem Zeitraum von ca. 20 sec. das entsprechende Narkosemittel injiziert. In regelmäßigen Abständen von 3, 7, 15, 20, 25 und 30 Min. wurden Blut und Magensaft entnommen. Auch hier zur besseren Übersicht eine Tabelle über die Methodik der Untersuchungen.

(Tab.3)

Über die Untersuchungen des EEG, über Atmungs-, Herz-, und Kreislaufverhältnisse berichtet Betz.

Da fast alle Versuchspersonen die Magensonde nur schlecht tolerierten, und wir dadurch eine Abweichung der Meßergebnisse vermuteten, wurde eine 2. Versuchsreihe angesetzt. Von denselben Versuchspersonen wurden fünf mit der besten Toleranz ausgewählt. Sie erhielten wieder Atropin als Praemedikation und Epontol + Valium (Kombination C). Versuchsanordnung und Art der Untersuchungen waren dieselben (Magensaft entfällt).

Tab. 3

Untersuchungen	Zeit d. Untersuchungen in Minuten								60
	Leerwert	3	7	15	20	25	30		
MAGENSAFT									
Volumen	•	•	•	•	•	•	•		•
Ph	•	•	•	•	•	•	•		
Gesamtazidität	•	•	•	•	•	•	•		
BLUT									
Histamin	•	•	•	•	•	•	•		
SChE	•	•	•	•	•	•	•		
PROPANIDID	•	•	•	•	•	•	•		
EEG									
8 Kanäle	•								
Analyse	•								
Okulogramm	•								
ATMUNG	•								
HERZ/ KREISLAUF									
Puls	•								
EKG	•								
RR	•								

kontinuierlich bis zur
60. Minute

METHODIK :

1. Untersuchungen des Blutes.

a) Propanididbestimmung

Die Propanididkonzentration im menschlichen Serum wurde nach der Methodik von Kurz (1966) bestimmt (27).

Sie beruht auf dem Prinzip, Propanidid mittels der Heptanphase zu extrahieren. Dazu benötigt man zur Hemmung der SChE Aktivität N/1KF (1,4g KF/25ml H₂O), eine Serumverdünnung von 0,01 mol, NaCl und n-Heptan (gereinigt mit Aluminiumoxyd-100g Aluminiumoxyd auf 400 ml Heptan).

Praktisch wurde so verfahren: 4 ml des verdünnten Serums + KF, 1,5g NaCl und 10 ml Heptan wurde eine halbe Stunde lang geschüttelt, zentrifugiert und die Heptanphase im Beckmann-Du-Spektralphotometer gegen doppelt dest. Wasser bei 282 m μ gemessen.

b) Serumcholinesterasebestimmung

Sie erfolgte spektrophotometrisch nach Kalow (25) . Es wurde die Serumcholinesteraseaktivität mittels eines spezifischen Substrates, des Benzoylcholins gemessen. Gleichzeitig konnten mit dem Inhibitor Dibucainhydrochlorid mit Bestimmung der Dibucainzahl genetische Enzymvarianten ermittelt werden (25).

Reagenzien :

- I. Phosphatpuffer, pH 7,4 (26 C) als Lösungsmittel
- II. Benzoylcholinchlorid $2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ (2,437 mg Benzoylcholinchlorid in 100 ml Lösungsmittel)
- III. Dibucainhydrochlorid $4 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ als Inhibitor
- IV. Serum 0,01m

Testansätze:

Leerwert	Hauptwert	Dibucain N
2 ml (I)	1 ml (I)	1 ml (II)
2 ml (IV)	1 ml (II)	1 ml (III)
	2 ml (IV)	2 ml (IV)

Testdauer : 3 Minuten

Die Tests wurden in Quarzküvetten bei 240 m μ im Beckmann-Du-Spektrometer bei 26 C durchgeführt. Die Δ Enzymaktivität ergibt sich durch Multiplikation der Δ -Werte mit dem Faktor 1000. Zur Vermeidung von Temperaturschwankungen wurden temperierbare Küvettenhalter verwendet. Reaktionen zwischen 20 und 26 C können auf die Reaktion von 26 C bezogen werden durch die Formel:

$$\text{antilog. } 0,0283 (t_2 - t_1) = v_2 - v_1$$

$t_2 = 26 \text{ C}$; $t_1 = \text{Reaktionstemperatur}$

$v_1 = E \text{ bei } t_1$; $v_2 = \Delta E \text{ bei } 26 \text{ C}$

Die Normalwerte liegen bei 80-120 $\Delta E/3\text{min} \cdot 1000/26 \text{ C}$

Die Dibucainzahl ergab sich wie folgt:

Die Reaktionen mit und ohne den Hemmer wurden in Relation gesetzt.

$$DN = 100 \left(1 - \frac{\Delta E \text{ mit Dibucainzusatz}}{\Delta E \text{ ohne Dibucainzusatz}} \right)$$

Die Messungen erfolgten bei der gleichen Temperatur.

Die Normalwerte liegen bei 75-100 $\Delta E/3\text{min} \cdot 1000/26 \text{ C}$.

c) Die Bluthistaminbestimmung erfolgte im Institut von Prof. Werle (Dr. Lorenz)

2. Untersuchungen des Magensaftes

a) Der pH-Wert wurde photometrisch mit dem pH-Meter gemessen.

b) Gesamtazidität

Titrationssazidität (21). Die Untersuchung erstreckte sich auf die Feststellung

1. der freien Salzsäure

2. der gebundenen Salzsäure (Verbindung mit Eiweißkörpern und Schleim)

3. der Gesamtazidität

Technik:

10 ccm des filtrierten Magensaftes werden mit etwas aqu. dest. verdünnt und mit 2 Tr. Töpfers Reagens (0,5% alkoh. Lösung von Dimethylaminoazobenzol para = pH 2,9-4,0) und mit 2 Tr. Phenolphthaleinindikator (1% alkoh. Lösung = pH 8,3-10,0) versetzt. Der normal saure Magensaft wird bei Indikatorzusatz rot. An einer Mohrschen Bürette werden n/10 Natronlauge zugesetzt bis Farbumschlag eintritt.

Zu notieren sind:

Titrationenpunkt 1	= Umschlag in Lachsfarbe	(pH = 2,9)
"	2 = " "	gelb (pH = 4,0)
"	3 = " "	rosa (pH = 8,5)

Titrationenpunkt 1 ergibt die freie Salzsäure. Die gesamte Salzsäure errechnet sich aus der Mitte zwischen 2 und 3. Die Gesamtazidität an org. und anorganischer Säure ergibt sich aus dem Umschlag 3. Die jeweils verbrauchte bzw. errechneten ccm n/10 Natronlauge $\cdot 10$ ergibt Aziditätswerte in 100 ml Magensaft. Fehlt die freie Salzsäure, so kommt gleich eine Gelbfärbung.

Normalwerte: Im Nüchternsaft wird meist keine freie Salzsäure und eine Gesamtazidität bis etwa 20 (ccm n/10 NaOH) nachgewiesen.

C ERGEBNISSE

Tabelle II A

Propanididkonzentrationen nach Epontol (7mg/kg)
Injektionsgeschwindigkeit 20 sec.

Einzelne Werte der Propanididkonzentrationen im
menschlichen Serum.

V_p min	3	7	15	20	25	30
1.	7.2	10.6	12.6	11.5	2.2	0
2.	5.8	10.9	9.1	7.2	2.7	0
3.	18.2	11.7	5.9	5.1	3.9	0
4.	3.9	5.4	11.5	4.6	2.7	0
5.	3.8	8.9	10.0	9.4	1.6	0
6.	9.3	11.5	14.7	7.9	3.8	0
7.	10.5	13.3	11.5	5.6	2.2	0
8.	7.5	10.0	15.0	10.0	3.0	0
9.	-	4.3	15.0	10.0	3.7	0
10.	7.2	10.8	13.0	6.2	2.3	0
m	8.1	9.8	11.8	7.7	2.8	0
$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = s$	4.11	3.32	2.76	2.26	0.73	0

Tabelle III B

Propanididkonzentration nach Epontol (7mg/kg) und Valium (0,7mg/kg), Injektionsgeschw. 20 sec

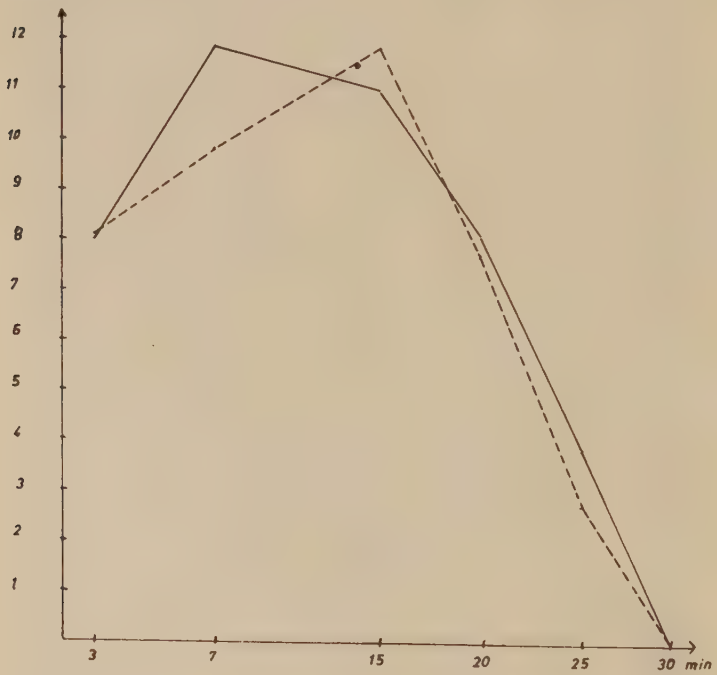
Einzelne Werte der Propanididkonzentrationen im menschlichen Serum

$V_p \begin{matrix} \diagup \\ \text{min} \end{matrix}$	3	7	15	20	25	30
1.S.	6.1	7.2	12.2	5.2	4.2	0
2.T.	6.7	9.0	14.6	11.9	6.1	0
3.E.	7.9	15.0	10.7	6.2	5.8	0
4.S.	3.7	5.7	10.7	17.0	5.8	0
5.K.	7.6	10.8	12.9	7.6	3.0	0
6.W.	9.1	11.5	7.6	3.3	1.0	0
7.L.	6.6	11.5	10.7	5.6	1.6	0
8.S.	7.6	14.6	6.1	5.4	2.3	0
9.M.	17.1	13.3	10.4	7.2	0.5	0
10.G.	7.3	10.0	13.3	9.5	4.2	0
m	8.0	11.9	10.9	8.1	3.4	0
$\sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n}} = s$	3.32	2.73	2.43	3.78	1.97	0

ABBILDUNG I

Vergleich der Serumkonzentrationen von Propanidid nach
Epontol (7mg/kg) -----
und Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg) ———

Serumkonz.
in $\mu\text{g/ml}$



TABELLEN IV A und IV B

Propanididkonzentrationen nach Epontol (7mg/kg)Tab.4A
und Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg) Tab.IV B
Injektionsgeschwindigkeit: 20 sec.

Einzelne Werte der Propanididkonzentrationen im menschlichen Serum.

Es wurde den Versuchspersonen keine Magensonde eingeführt.

TAB.IVA

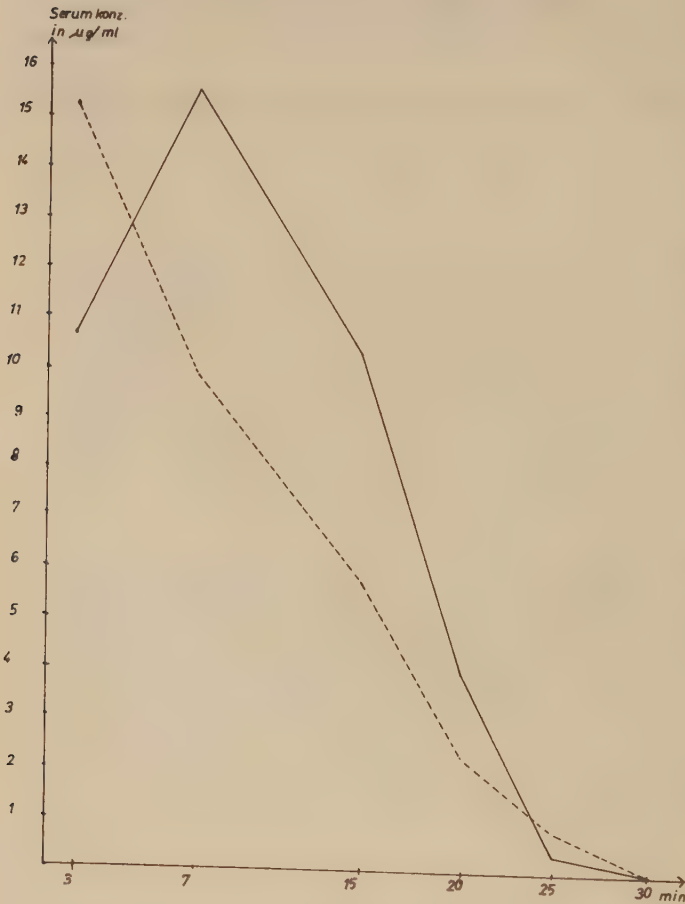
<i>Vp.</i> <i>min</i>	3	7	15	20	25	30
1.S.	15.8	12.0	7.2	2.2	0	0
4.S.	14.6	7.9	4.5	2.2	1.6	0
m	15.2	9.9	5.8	2.2	0.8	0

TAB.IVB

1.S.	11.8	15.0	9.4	4.4	0.8	0
4.S.	9.4	15.8	11.2	3.7	0	0
m	10.6	15.4	10.3	4.0	0.4	0

ABBILDUNG II

Vergleich der Serumkonzentrationen von Propanidid nach
Epontol (7mg/kg) -----
und Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg) ——



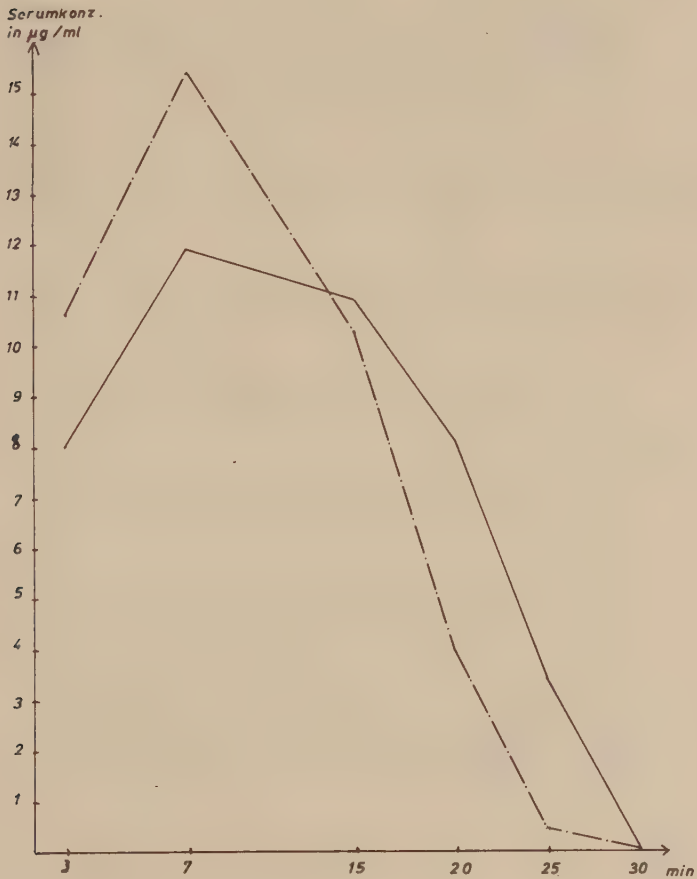
Es wurde den Versuchspersonen keine Magensonde eingeführt.

ABBILDUNG III

Vergleich der Serumkonzentrationen an Propanidid nach
Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg).

Mit Magensonde —————

ohne Magensonde ————



I. Die Propanididkonzentrationen im Serum

1. Die Serumkonzentration von Propanidid nach Kombinationsnarkose stieg bis zur 7. Minute an, ausser bei Vp. 9, und war in der 30. Min. nicht mehr nachweisbar (Tab.III B).
2. Im Vergleich zur Epontolnarkose war die Serumkonzentration von Propanidid nach Kombinationsnarkose in der 20. Minute um 5%, in der 25. Minute um 20% erhöht (Abb.I)

Diese Ergebnisse sind von Testpersonen , denen eine Magensonde zur Untersuchung des Magensaftes eingeführt worden war.

Diesen gegenüberzustellen sind die Werte von 2 Versuchspersonen ohne Magensonde (Tab.IV A u. IV B).

3. Nach Kombinationsnarkose stieg auch hier die Konzentration von Propanidid bis zur 7.Minute an (Tab. IV B)
4. Nach Epontolnarkose hatte die Konzentration in der 3. Minute den Höchstwert bereits überschritten (Tab.IV A)
5. Die Konzentration nach Kombinationsnarkose war ab der 7. Minute um durchschnittlich 70% höher als nach Epontolnarkose (Abb.II)
6. Aus Abb.III wird ersichtlich, daß nach Kombinationsnarkose an Testpersonen ohne Magensonde höhere Serumkonzentrationen an Propanidid gemessen wurden.

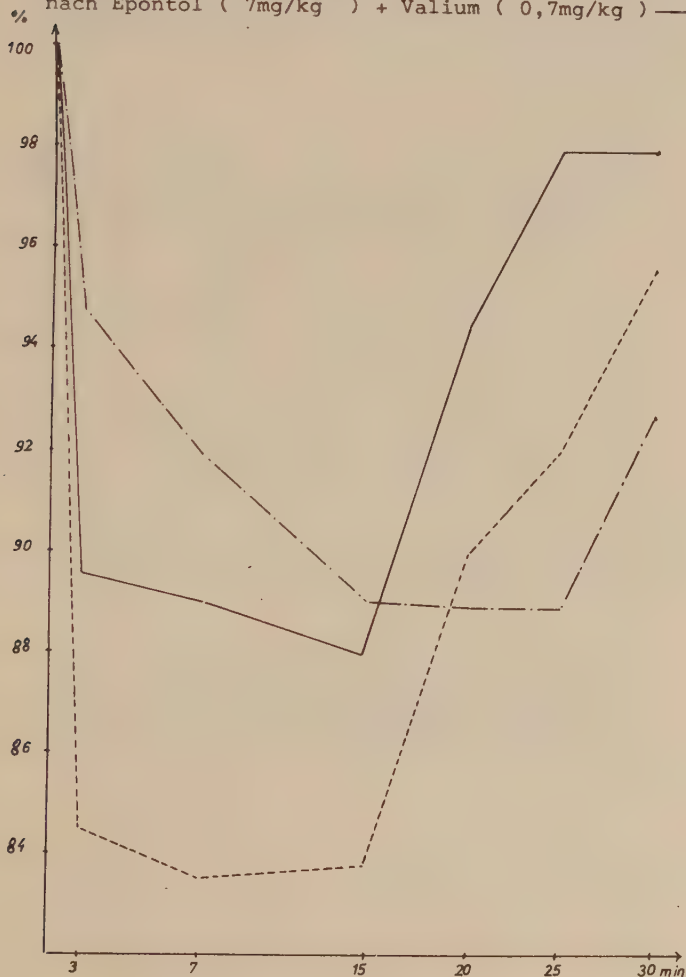
ABBILDUNG IV

Hemmung der Serumcholinesterase (Mittelwerte)

nach Valium (0,7mg/kg) — — — — —

nach Epontol (7mg/kg) - - - - -

nach Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg) ———



II. Die Hemmung der Serumcholinesterase.

Abb.IV zeigt die Mittelwerte von 10 Versuchspersonen. Die individuellen Ausgangswerte wurden als 100% angenommen und die Hemmung in Prozent ausgerechnet. Eine Versuchsperson zeigte eine erniedrigte SChE-Aktivität von 30. Die Dibucainzahlen waren normal.

(Alle Versuchspersonen wieder mit Magensonde.)

1. Valium (0,7 mg/kg) hemmte bei allen Testpersonen die Serumcholinesterase (Tab.V). Die maximale Hemmung wurde von der 15. bis zur 25. Minute verzeichnet (Abb.IV).
2. Nach Injektion von Epontol + Valium wurde die Pseudocholinesterase weniger gehemmt als nach reiner Epontolnarkose.
3. Die Ausgangswerte waren in der 30. Min. weder nach Valium, noch nach Epontol, noch nach der Kombination erreicht.

In Abb. V wurden die Hemmkurven nach Kombinationsnarkosen an Testpersonen mit und ohne Magensonde vergleichend dargestellt.

4. Die Serumcholinesteraseaktivität bei Testpersonen ohne Magensonde war in der 7. Min. am stärksten gehemmt, in der 30. Min. war die volle Aktivität wieder erreicht.

TABELLE V

Hemmung der Serumcholinesterase nach Injektion von
Valium (0,7 mg/kg)
umgerechnet auf 100%

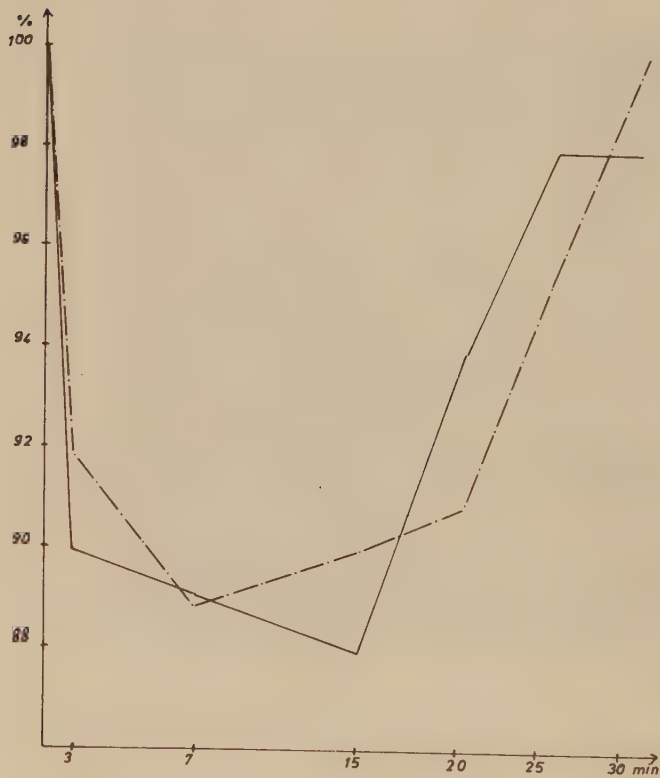
$\begin{matrix} \text{min} \\ \text{Vp.} \end{matrix}$	Leer- wert	3	7	15	20	25	30
1.	100	96	98	99	95	98	99
2.	100	90	90	90	90	100	100
3.	100	90	90	84	80	74	96
4.	100	100	80	68	74	71	68
5.	100	99	96	85	88	96	93
6.	100	98	100	100	100	87	100
7.	100	-	-	88	79	80	85
8.	100	90	100	99	100	98	100
9.	100	94	93	90	94	92	94
10.	100	99	77	91	91	91	97
m	100	95	92	89	89	89	93

ABBILDUNG V

Vergleich der Serumcholinesterasen nach Kombinations-
narkose an Testpersonen

mit Magensonde ———

ohne Magensonde - - - - -



III. Untersuchungen des Magensaftes.

pH-Werte

Die Ergebnisse des Magensaftes (pH-Wert) wurden auf 1.00 Prozent umgerechnet (ABB.VI).

Valium bewirkte eine Änderung des pH-Wertes in den sauren Bereich bis zur 25. Min., während Epontol und die Kombination von Epontol + Valium den pH-Wert erhöhte (ABB.VI).

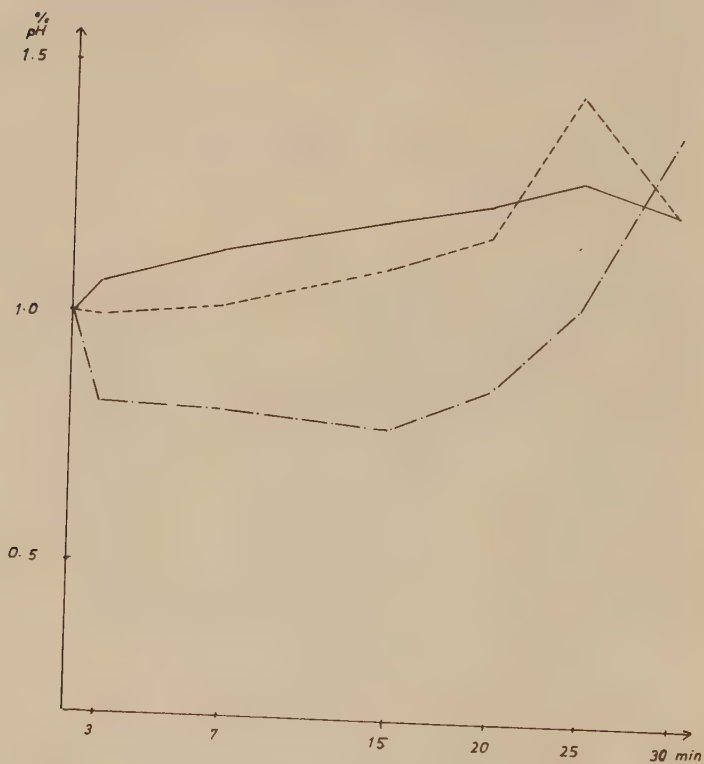
TAB.VI

Mittelwerte der pH-Werte nach Injektion von Valium (0,7mg/kg)

$\begin{matrix} \text{min} \\ \text{Vp.} \end{matrix}$	Leer - wert	3	7	15	20	25	30
1.	1.62	1.98	2.00	1.95	2.60	3.12	4.90
2.	3.39	5.20	3.61	2.99	2.68	2.58	2.50
3.	3.40	3.50	4.10	2.90	2.95	4.02	3.80
4.	4.18	3.35	2.52	2.42	2.60	3.05	4.90
5.	3.81	1.61	1.38	1.30	1.29	1.26	1.39
6.	3.30	1.89	2.00	2.00	2.50	3.20	2.00
7.	1.51	2.00	1.60	1.60	1.50	2.10	3.60
8.	2.11	1.60	1.50	1.50	1.50	1.70	1.76
9.	1.85	1.71	-	1.91	2.45	2.40	2.60
10.	2.81	1.92	1.20	1.18	1.30	3.55	6.10

ABBILDUNG VI

Vergleich der pH-Werte im Magensaft nach Gabe von
Valium (0,7mg/kg) ———
Epontol (7mg/kg) - - - - -
Epontol (7mg/kg) + Valium (0,7mg/kg) ———



D DISCUSSION

Epontol wird seit 1965 als einleitendes Narkosemittel für länger dauernde Intubations- und Inhalationsnarkosen mit Stickoxydul und Halothane klinisch verwendet. Nach Doenicke, Krumey, Kugler, Klempa über die Spaltung von Propanidid durch die Serumcholinesterase besteht eine Beziehung zwischen dem Verhältnis der Inaktivierung und der Bindung von Propanidid an das Plasmaprotein: Bei einem geringen Proteingehalt kann die Affinität zum Enzym eine höhere Hemmung der SChE bewirken. Weiterhin konnten die Autoren experimentell belegen, daß eine hohe Anfangskonzentration von Propanidid eine stärkere Hemmung der SChE verursacht. Dadurch erwarteten sie eine tiefere und kürzere Narkose, die auch durch klinische Beobachtungen und EEG-Kontrollen belegt werden konnte.

Die Überprüfung von Valium zur Verlängerung der Schlaf-tiefe von Epontol ergab folgende Aufschlüsse:

Die Untersuchungen der SChE zeigten eine deutliche Hemmung von 9% durch Valium nach Gabe von durchschnittlich 10 mg bei einer Injektionsgeschwindigkeit von ca. 20 sec. Die Ausgangsaktivität war nach einer halben Stunde noch nicht wieder voll erreicht, der tiefste Wert war in der 7. Minute um 20% erniedrigt. Die Kombination von Epontol und Valium ergab keine stärkere Hemmung als bei reiner Epontolnarkose. Die Hemmung war ab der 3. Minute um durchschnittlich 1/3 gegenüber der Epontolnarkose verringert (Abb.IV). Dieses aus den Ergebnissen (Abb.IV) nicht erwartete Resultat ließ mehrere Vermutungen zu :

1. Valium, das sehr langsam über die Niere mit einer Halbwertsgeschwindigkeit von 10 Std. und von ca. 3 Tagen für seine Abbauprodukte ausgeschieden wird, könnte mit der Amidgruppe von Propanidid eine für die Hemmung der SChE unwirksamere Bindung eingehen.
2. Valium verdrängt Propanidid kompetitiv vom Enzym, der Propanididspegel steigt im Serum an und bleibt bis zur 30. Min. erhöht (Abb.I)
3. Wie verhalten sich die Abbauprodukte von Valium im Verlauf der nächsten 30 Minuten ?

Der Vergleich der Versuchspersonen mit und ohne Magensonde zeigte Unterschiede der Serumkonzentrationen an Propanidid. Wenn auch der Mittelwert der 2 Testpersonen ohne Magenschlauch mit dem Mittelwert der 10 Testpersonen mit Magenschlauch nicht unmittelbar verglichen werden kann (Abb.III), so kann man doch feststellen, daß in der 7. Minute die Konzentration von Propanidid der Versuchspersonen ohne Magensonde um $\frac{1}{3}$ erhöht ist. Dies läßt vermuten, daß durch die Einführung der Magensonde ein Vagusreiz stattgefunden hat oder auch ähnlich einer Stress-Situation Adrenalin zur Ausschüttung kommt. Das dadurch erhöhte Durchflußvolumen würde eine Abnahme des Serumspiegels an Propanidid bedeuten. Ein Unterschied der SChE-Aktivität ließ sich jedoch nicht feststellen (Abb. V).

Unabhängig von den Blutuntersuchungen wurde eine Erniedrigung der pH-Werte des Magensaftes in den sauren Bereich nach Injektion von Valium (0,7 mg/kg) gefunden. (Abb. VI)

Das steht im Widerspruch zur Literatur. Eine Histaminfreisetzung durch Valium muß untersucht werden, exakte Blutuntersuchungen stehen jedoch noch aus.

E ZUSAMMENFASSUNG

Zur klinisch-experimentellen Untersuchung der Verlängerung des Kurznarkotikums Epontol mit dem Muskelrelaxans Valium standen 10 freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung. Sie erhielten 0,5 mg Atropin, Epontol in einer Konzentration von 7 mg/kg und Valium 0,7mg/kg Körpergewicht.

Der Verlauf der reinen Epontolnarkose, der Valiumnarkose und deren Kombination wurde elektroenzephalographisch und psychodiagnostisch verglichen (Betz).

Die Pseudocholinesteraseaktivität zeigte eine Hemmung nach Valium mit den Höchstwerten in der 15.-20. Minute (Abb.IV)

Nach der Kombination Valium und Epontol war die Hemmung der SChE Aktivität um durchschnittlich 30% gegenüber der Epontolnarkose verringert (Abb.IV).

Aus diesen Ergebnissen wird vermutet, daß Valium Propanidid kompetitiv von der Serumcholinesterase verdrängt, molekular-biochemische Reaktionen zwischen Propanidid und Valium oder ihrer Abbauprodukte werden ebenfalls angenommen.

Die Magenuntersuchungen beschränken sich auf die Messung der pH-Werte. Während die Epontolnarkose wie die Kombinationsnarkose eine geringe Alkalisierung des Magensaftes bewirkten, zeigte sich nach Gabe von Valium eine pH-Verschiebung in den sauren Bereich (Abb.VI)

Da bei den meisten Versuchspersonen das Einführen der Magensonde zu Würgen und Brechreiz führte, wurden 7 Versuche ohne Magenschlauch angeschlossen. Hier zeigten die Meßergebnisse eine höhere Anfangskonzentration um

25% (Abb.III) von Propanidid im Serum, das dann ab der 3. Minute schneller abgebaut wurde als bei den Versuchspersonen mit Magensonde. Die Hemmung der SChE-Aktivität unterschied sich nicht wesentlich (Abb.V).

Eine Verlängerung der Epontolnarkose mit Valium ist nach unseren Ergebnissen nicht eindeutig. Die Ergebnisse des EEG, die erniedrigten Blutdruckwerte, die Befunde der Blut- und Magensaftuntersuchungen, nicht zuletzt das klinische Bild- die Patienten waren nach der Narkose lange Zeit müde - sprechen nicht für die Empfehlung der Kombination Epontol und Valium.

F LITERATUR

1. Arzneimittel Forschung R,3,309-314 (1968)
2. BAGDOM R.E.:Coll. Intern. Neuro-Psycho-Pharmakol.
3, Kongreß München 1962
3. BANZINGER R.F.:Pharmakologist 3,2,60 (1961)
4. BLONDEAU: Vortrag 8^e Réunion des Anesthés.de l'Ouest
(1964)
5. BEYME F.:Praxis 52,23, 734-739 (1963)
6. BOUQUEMENT: Valium Roche Referat Nr.357
7. COLLARD: Neuropsychiat. 3 Suppl.1,114-121 u.157-158
(1962)
8. CONSTANT, GRUWER:Psychosomatics 4,2,80-84 (1963)
9. DEBERT,R.u.a. Colleg. Internat.Neuro-Psycho-Pharma-
col.,München 1962
10. DOENICKE A.,KRUMEY I.:British Journal of Anaesth.
1968
11. DOENICKE, KUGLER, SCHELLENBERGER:Anaesthesie und
Wiederbelebung 4(1965) 249
12. DOENICKE,KUGLER:Acta anaesth.scand.Suppl.(1965)
13. DOENICKE, SPIESS,SCHELLENBERGER:Münchner Med.
Wochenschrift 108,Jhrg.1966 Nr.52
14. DOENICKE,SCHMIDINGER : Med.Klinik 60,2012 (1965)
15. DUHM,MAUL,MEDENWALD: Tierexperimentelle Untersuchun-
gen mit Propanidid ¹⁴C,Anaesth.u.Wieder-

belebung 4,78 Springer Verlag

16. DUNLOP, E.: J. Neuropsychiat. 3, Suppl. 1, 79-82 (1962)
17. EISTERER: Wien. Med. Wochenschrift 115 Jhrg. 1965 Nr. 32
18. FREY, U.: Ther. Umschau 20, 5, 228-232 (28)
19. GLADE, Reinh.: Erfahrungen mit dem neuen Kurznarko-
tikum Epontol in der chir. Ambulanz
Die Med. Welt 1965: 2403 - 2404
20. HAAS, KREUSCHER, STRICKSTOCK: Anaesth. 13 (1964) 204
21. HALLMANN: Klin. Chemie und Mikroskopie Thieme Verlag
22. HOFFMEISTER F.E., GRÜNVOGEL: Vortrag Tag. Dt. Ges.
Anaesth. 1964
23. HOFFMANN LA ROCHE: Valium Roche Sammelreferate A, C, D, F
24. JANIK: Valium Roche Referat Nr. 1016
25. KALOW, GENEST: 1957 A method for the detection of
atypical forms of human serumcholinesterase.
Determination of dibucain numbers.
Canad. V. Biochem. 35, 339
26. KALOW, STARON: Canad. J. Biochem. 35, 1305 (1957)
27. KURZ: Einfluß der physik. chem. Eigenschaften von
Kurznarkotika auf den hang over Arch. exp. Path.
Pharmak. 255, 33
28. LUTZ: Hoffmann La Roche, Valium Roche Referat Nr. 980
29. PARKES: Diazepam in Anaesthesia, Bristol, J. Wright
30. PÜTTER: Über den fermentativen Abbau des Propanidid,
Anaesth. u. Wiederbelebung 4, 61

Springer Verlag 1965

31. RANDALL L.O., HEISE G.A. u.a.: Curr.ther.Res. 3, 9, 405-425

32. RANDALL, SCHALLEK u.a. Schweiz.Med.Wschr. 93, 22, 794 -
797 (1963)

33. ZINDLER: Intravenöse Kurznarkose für ambulante
Patienten Dt.Med.Wschr. 90. Jhrg. Nr. 35 (1506-
1510)

Herrn Privatdozenten Dr. med. A. Doenicke danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die stets hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung.

Fräulein J. Krumey danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Messungen.

Herrn Professor Dr.med. F. Holle darf ich für die Möglichkeit, die Untersuchungen an seiner Klinik durchzuführen, sowie für die Übernahme des Korreferates ergebenst danken.

Lebenslauf

Am 5.1.1945 wurde ich als Tochter des jetzigen Senatspräsidenten Dr. Hans S c h m a t z und seiner Ehefrau Adelheid, geb. Daumenlang, Studienassessorin für Mathematik und Physik, in Memmingen geboren.

Von 1951 - 1955 besuchte ich die Volksschulen in München-Obermenzing und München-Pasing. Anschließend ging ich in Pasing auf das Elsa-Brandström-Realgymnasium, später auf das Realgymnasium der Armen Schulschwestern am Anger in München und legte im Juli 1964 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Wintersemester 1964/65 in München, bestand am 18. April 1967 die Ärztliche Vorprüfung und beendete das Studium im Juni 1970 mit dem Staatsexamen.

